

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(4,000円)

特 許 願 (特許法第38条ただし各の規定による特許出願)

昭和50年7月2日

特許庁長官 森田 英雄 殿

1. 発明の名称

3-置換ピロリジン誘導体の製造法

1. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

2. 発明者

住所 大分県中津市大字上宮永980番地の5

氏名 沼 本 茂 巳 (ほか 1 名)

3. 特許出願人

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地

名称 吉富製薬株式会社

代表者 田 坂 元 祐

4. 代理人 〒541

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏名 弁理士(6630) 高 宮 城 勝

5. 添付書類の目録

(1) 明細書 1 通

(2) 委任状 1 通

(3) 特許願副本 1 通

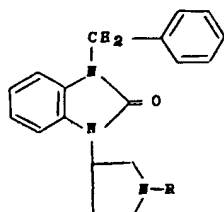
明 細 書

1. 発明の名称

3-置換ピロリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

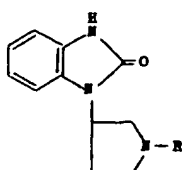
① 一般式



〔式中Rは水素またはベンジル基を示す。〕

で表わされる化合物に、ナトリウムを作用させる

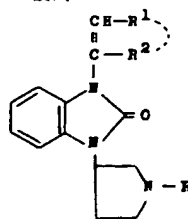
ことを特徴とする、一般式



〔式中Rは前記と同様である。〕

で表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法。

② 一般式

〔式中Rは水素またはベンジル基、R¹, R² は

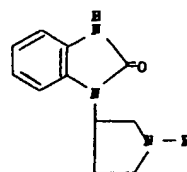
同一または異なつて、水素またはアルキル基を示

すか、あるいはR¹, R²は互いに連結してアルキ

レン基を形成する基を示す。〕

で表わされる化合物を、酸性条件下で加水分解反

応に付すことを特徴とする、一般式



① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 52-5769

④公開日 昭52.(1977) 1.17

②特願昭 50-82156

②出願日 昭50.(1975) 7.2

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 5921 44

6804 44 5921 44

7043 44

5921 44

⑤日本分類

16 E363

30 G133.21

30 H11.5

30 H11

30 H22

⑥Int.Cl²

C07D403/04

A61K 31/415

(C07D403/04

C07D207/14

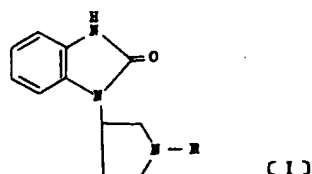
C07D235/26)

〔式中Rは前記と同義である。〕

で表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法。

1. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式



〔式中Rは水素またはベンジル基を示す。〕

で表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法に関する。

一般式〔I〕の化合物は、鎮痛作用、中枢神経作用、抗炎症作用などを有し、医薬として有用である。またR³がベンジル基の化合物は、接触還元により、R³が水素の化合物に導かれるほか、ベンゾイミダゾリン系の3位の置換に種々の置換基を導入することにより、種々の医薬として有用

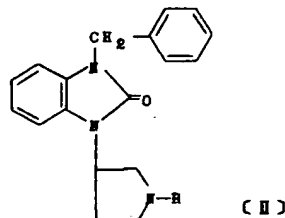
な化合物に導くことができる。さらにR³が水素 1字訂正

の化合物は二個の二級置換基に同一または異なる置換基を導入することが可能であり、種々の医薬として有用な化合物に導くことができる。

かかる有用な化合物〔I〕は、本発明に従って、次の方法で製造される。

方法1

一般式



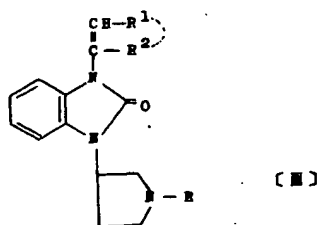
〔式中Rは前記と同義である。〕

で表わされる化合物にナトリウムを作用させる方法。

本法は、通常液体アンモニア中で実施されるが、必要に応じて、炭化水素類（トルエン、キシレンなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジブライム、モノブライム、ジオキサン、テトラヒドロフランなど）を併用してもよい。ナトリウムは当量以上、一般に数倍当量を用いる。反応の終点はナトリウムの青色が消えないことで確認される。反応は数十分ないし数時間で完了する。反応後はアンモニアを留去し、水を加えて、中和し、適当な溶媒で抽出し、目的物を単離する。

方法2

一般式



〔式中Rは前記と同義を、R¹, R²は同一または異なつて、水素またはアルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）を示すか、あるいはR¹, R²は互いに連結してアルキレン基（トリメチレン、テトラメチレンなど）を形成する基を示す。〕

で表わされる化合物を酸触媒の存在下に加水分解する方法。

本法で用いられる酸触媒としては、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、強酸性イオン交換樹脂などがあり、化合物〔III〕に対して当量以上用いる。反応はこれら酸触媒の存在下に、水、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなど）、^硫酸類（硫酸、酢酸、ギ酸など）、アミド類（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、

1字訂正

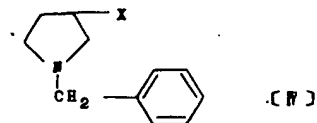
ホルムアミドなど)、エーテル類(ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類(アセトンなど)の単一、あるいはこれらの混合溶液中、室温ないし用いる溶媒の沸点付近の温度で、数十分ないし数時間で完結する。反応後は目的物を酸付加塩として単離するか、酸分を中和して遊離塩基として単離する。

方法1および2において、一般式〔I〕の目的化合物を遊離塩基として単離した場合には、塩酸、硫酸、リン酸などとの無機酸塩として、またはマレイン酸、フマル酸、コハク酸、しゅう酸、酒石酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などとの有機酸塩とすることができ

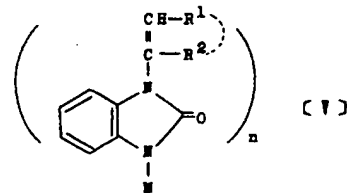
る。

なか、一般式〔II〕の原料化合物は、一般式は金属原子(Na, K, Li, Mg, Cu, Ag, Hg など)を示すか、または多価金属原子とアニオン(ハロゲンアニオン(Cl⁻, Br⁻, I⁻ など)、ヒドロキシアニオン、シアノアニオン、ニトロアニオンなど)との結合体を示し、nは、Mで示される原子の原子価、あるいはMが多価金属原子とアニオンとの結合体を示す場合には、金属の原子価数よりアニオンの価数を引いた値を示す。

反応は溶媒中で行なわれ、溶媒としては、水、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、メチルセロソルブなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、エーテル類(ジグリム、モノグリム、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレン、リグロイ



で表わされる化合物と、一般式



で表わされる化合物とを反応させ、Rが水素の化合物を所望する場合には、ついで生成する化合物を接触還元することにより調製される。ここでR¹, R²は前記と同族を、Xは活性基(ハロゲン(Cl, Br, I など)、アルキルスルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシなど)、アリールスルホニルオキシ(フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシなど)など)を、Mは水素また

ン、ソルベントナフサなど)、ハロ炭化水素類(クロロホルム、四塩化炭素、ジクロルエタンなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド^{など})、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)の単一あるいはこれらの混合溶液があげられる。反応温度は室温ないし150℃の範囲、好ましくは80~120℃であり、各原料は当量か、一方を少過利用するのがよい。反応は数十分ないし数時間行なえば十分である。

Mが水素の場合には、脱酸剤としてアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルコラート(ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム第三ブチラートなど)、アミン(ピリジン、キノリン、ピコリン、

2字部

トリエチルアミンなど)の存在下に反応は実施される。

反応終了後は、目的物(一般式〔Ⅱ〕において、Rがベンジル基の化合物)は遊離塩基として、あるいは塩酸、硫酸などの無機酸との塩として、さらにしゅう酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸などとの有機酸塩として単離される。

かくして得られる化合物は、接触還元による脱ベンジル化反応により、Rが水素の化合物に導くことができる。還元反応は、パラジウム、白金などの触媒(触媒としてはこれらの単体のほかに、ケイソク土、活性炭、白土などの担体に付着させたもの、または酸化物、塩化物などとしても用いられる)の存在下に、水、アルコール類、酢酸などの溶媒中、水素圧1~100気圧程度の範囲で行なわれる。反応は、常温ないし150℃程度の

範囲で、数十分ないし数時間で完了する。反応に際しては通常、助剤として、塩酸、酢酸などの酸を反応系に加える。

—以下余白—

参考例(原料化合物〔Ⅱ〕の調製例)

1-ベンジル-3-ヒドロキシ-ピロリジン
1.7g、水素化ナトリウム50%パラフィン混合物4.8gをベンゼン150mlに加え、90分間かくはん還流した。氷冷下にトシルクロリド19.1gを加えて、室温下に16時間かくはんし、水100mlにて二回洗い、芒硝にて脱水後減圧下濃縮し、1-ベンジル-3-p-トリルスルホニルオキシ-ピロリジンの粗製体を油状物として得た。

ジメチルホルムアミド200mlに1-イソプロペニル-2-オキソ-ベンズイミダゾリン17.4g、水素化ナトリウム50%パラフィン混合物4.8gを加え60℃にて1時間かくはんし、1-イソプロペニル-2-オキソ-ベンズイミダゾリンのナトリウム塩溶液を得た。80℃にてかくはん下、先に調製したトシルエステルを50分て滴下し1

00-110℃にて3時間かくはんし、のち減圧下に濃縮し、残留物を水500ml、ベンゼン200mlで分配し、水層はさらにベンゼン150mlにて二回抽出し、有機層を合せ、芒硝脱水後、減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノール30:1混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡褐色油状物として、1-ベンジル-3-(1-イソプロペニル-2-オキソ-3-ベンズイミダゾリニル)ピロリジンを得た。得量は19.1g、収率は57%であつた。

$$n_D^{21.4} = 1.5743$$

なお、一般式〔Ⅱ〕の化合物も同様に調製される。

以下に実施例により、本発明をより一層具体的に説明する。

実施例1

1-ベンジル-3-(1-ベンジル-2-オキ
 ソ-3-ベンズイミダゾリニル)ピロリジン14
 gをトルエン20mlに溶解し、液体アンモニア2
 00mlに加え、はげしくかくはんしながらナトリ
 ウムの細片17gを70分で加えた。青色が消え
 るまで塩化アンモニウムを加えたのち、アンモニ
 アを留去し、残留物に水300mlを加えて、完全
 に溶解するまで濃塩酸を加え、ついで重曹にて中
 和した。ベンゼン150mlにて三回抽出し、有機
 層を合せて、芒硝にて脱水し、減圧下に濃縮した。
 残留物にイソプロピルエーテル50mlを加えてこ
 すると結晶化した。氷冷し、口取すれば、7.3g
 の淡黄色結晶として1-ベンジル-3-(²オ
 キソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピロリジンを
 得た。
 融点114-116℃(イソプロピルエーテル)

1-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピロリジ
 ンのしゅう酸塩20.1gを得た。融点217-2
 18℃(分解)。(イソプロパノールより再結す
 れば、融点222-223℃(分解)を示した。)
 収率68.6%

実施例3

1-ベンジル-3-(1-イソプロベニル-2
 -オキソ-3-ベンズイミダゾリニル)ピロリジ
 ン19.1gをメタノール20mlに溶解し、濃塩酸
 50ml、水200mlを加えて8時間還流し、氷冷
 後、重曹にて中和し、ベンゼン150mlにて三回
 抽出し、有機層を合せて、芒硝にて脱水後減圧下
 に濃縮すれば、目的の1-ベンジル-3-(2-
 オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピロリジン
 11.8gを得た。 収率71%

代理人 弁理士 高 宮 城 勝

り再結すれば融点116-117℃を示した。)

収率67.5%

実施例2

3-(1-ベンジル-2-オキソ-3-ベンズ
 イミダゾリニル)ピロリジン29.3gを液体アン
 モニア250mlに加え、はげしくかくはんしながら、
 ナトリウムの細片8.5gを40分で加え、3
 0分かくはんし、塩化アンモニウム少量を加えた
 のちアンモニアを留去した。残留物に水200ml
 を加えて、濃塩酸にて一たん酸性とし、次に重曹
 にて中和し、減圧下、完全に濃縮した。残留物を
 ソックスレー装置にとり、イソプロパノール20
 0mlにて24時間抽出後、^夜一晩室温下に抽出液を
 放置し、析出する不溶体を口去し、これにしゅう
 酸0.9gをイソプロパノール40mlに溶解した液
 を加え、氷冷すれば、無色結晶として、3-(2

6. 前記以外の発明者

住 所 ^{イタノカフエミツオカサヒロフ} 福岡県東上郡苅谷町大字広津1336

氏 名 ^コ小 ^タ谷 ^ア明 ^シ司